

ISSN 1453-0953 (print)
ISSN 2537-5059 (online)

Orvostudományi Értesítő

2020, 93. kötet, 1. különszám

Az Erdélyi Múzeum-Egyesület
Orvos- és
Gyógyszerésztudományi
Szakosztályának
közleményei

**27. Tudományos Diákköri
Konferencia**

2020. október 8–10.
Marosvásárhely

**Conferința Științifică
Studentească**, ediția a 27-a
8–10. octombrie 2020
Târgu Mureș

**27th Students' Scientific
Conference**
8–10 October 2020
Târgu Mureș

Erdélyi Múzeum-Egyesület Kiadó
Kolozsvár



7. KIRÁLIS NEMSZTEROID GYULLADÁSCSÖKKENTŐK CIKLODEXTRINES KOMPLEXEINEK VIZSGÁLATA MOLEKULAMODELLEZÉSEL

EXAMINAREA COMPLEXILOR ANTIINFLAMATOARE NESTEROIDIENE CHIRALE CU CICLODEXTRINE FOLOSIND MODELAREA MOLECULARĂ

A MOLECULAR MODELING STUDY OF CHIRAL NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS' COMPLEXES WITH CYCLODEXTRINS

Szerzők: Mátyás Botond-Barna (MOGYTTE, ÁOK 6)

Témavezető: dr. Fülöp Ibolya egyetemi docens, Toxikológia és Biofarmácia Tanszék, MOGYTTE

Bevezetés: Az általunk választott nemsteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) a BCS (Biopharmaceutics Classification System) osztályozási szempontjai szerint vízben gyakorlatilag oldhatatlanok, ezért munkánk során elsősorban egy olyan módszer került központi helyre, amely segítségével a gyógyszerhatóanyagok oldhatósága növelhető. **Célkitűzés:** Tanulmányunk célja különböző ciklodextrinek (CD) és a királis NSAID-ok molekuláris kölcsönhatásának vizsgálata egy számítógépes molekulamodellő software segítségével. Mivel királis molekulákat tanulmányoztunk, a CD-k zárványkomplex-képzése mellett, fontos volt ellenőrizni az enantiomer-szelektivitást is. **Módszerek:** A Chemdr.aw nevű számítógépes software segítségével megrajzoltuk a királis NSAID molekuláris szerkezetének mindkét enantiomerjét, majd a program 3D-s szerkezetűvé alakította és így azok kimentése MOL-fájlokba történt. Ezt követően a MOL-fájlok segítségével végrehajtottuk a molekuláris modellezést a HyperChem 8.0.10 nevezetű programban. A bináris komplexek legstabilabb szerkezeti konformációinak megtalálása volt a cél, geometriai optimalizálás révén. Mindezek megvalósításához MM+ típusú energiafüggvényt alkalmaztunk, konjugált gradiensnek a Polak–Ribiere-algoritmust alkalmaztunk és a gradiensnek átlagos négyzetes eltéréseinek (RMS) küszöbértékét 0,01 Å-re állítottuk. A randomizált keresések során a maximális iteráció számot 4000-re állítottuk. **Eredmények:** Hatféle NSAID négyféle CD-vel való kölcsönhatását tanulmányoztuk. NSAID: ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, naproxen, indoprofen és a négy CD: β -CD, TM- β -CD, RAME- β -CD, HP- β -CD. A molekuláris modellezés során minden esetben minimum 60 geometriai optimalizálást végeztünk. A számadatokat Microsoft Excel táblázatba foglaltuk és meghatároztuk mindegyik molekula, illetve zárványkomplex esetében a mért legkisebb energiaminimumot. Az eredményeket a GraphPad Prism software segítségével statisztikailag is feldolgoztuk. **Következtetés:** Az S-enantiomer javára a RAME- β -CD esetében ($p=0,045$) és a HP- β -CD esetében ($p=0,019$) is szignifikáns az affinitáskülönbség. A racém ibuprofen esetében mind a négy CD-típus alkalmazható, mint oldékonyságnövelő segédanyag, a racém ketoprofen esetében a RAME- β -CD a legalkalmasabb. A fenoprofen esetében a β -CD és TM- β -CD a legmegfelelőbb, míg a flurbiprofen esetében egyik CD-származék sem. A naproxen esetében a TM- β -CD kivételével, a többi CD alkalmazható és az indoprofen esetében a β -CD és a RAME- β -CD a választandó.

8. INZULIN AMILOID FIBRILLUMOK MORFOLÓGIAI ÉS SPEKTROSKÓPIAI VIZSGÁLATA PH FÜGGVÉNYÉBEN

INVESTIGAREA MORFOLOGICĂ ȘI SPECTROSCOPICĂ A FIBRILELOR AMILOIDICE DIN INSULINĂ ÎN FUNCȚIE DE PH

PH-DEPENDENT MORPHOLOGIC AND SPECTROSCOPIC INVESTIGATION OF INSULIN AMYLOID FIBRILS

Szerző: Péterfi Orsolya (MOGYTTE, GYK 3)

Témavezető: dr. Tanja Deckert-Gaudig vezető kutató, Fizikai Kémia Intézet, Jénai Egyetem

Bevezetés: Az amiloid fibrillumok (AF) kereszt- β szerkezettel rendelkező oldhatatlan fehérjeaggregátumok, melyek számos rendellenes fehérjetekeeredési betegségben (protein misfolding disease) jelen vannak: Alzheimer-kór, Parkinson-kór, Huntington-kór és 2-es típusú diabetesz. A kóros fehérjék képződésének mechanizmusa jelenleg is vitatott, így nagy figyelem irányul a fibrillumok viselkedésének vizsgálatára *in vitro* körülmények között. **Célkitűzés:** PH-változás hatására előidézett morfológiai és kémiai módosulások vizsgálata az inzulin AF szerkezetében atomerő-mikroszkópia (AFM) és felületerősített Raman-spektroszkópia (SERS) segítségével. **Módszerek:** Inzulin AF előállításához 15 mg inzulint inkubáltunk 2,5 órán keresztül 250 μ L HCl oldatban (70 °C, pH 2,5). A keletkezett gélből 1:100-as hígításokat készítettünk 2,5-ös, 4,0-es, 5,0-ös vagy 7,0-es pH-jú oldatokkal. A kapott oldatokból az elkészítést követően, majd 30 perc elteltével vett mintákat szárítottuk, megfelelő pH-jú oldattal lemostuk, majd AFM-mel vizsgáltuk. Az AF disszociációs folyamatát *in situ* folyékony cellában követtük 4,0-es pH-n, AFM segítségével. A SERS mérésekhez vett hígított oldatot SERS szubsztrátumra cseppentettük, a méréseket 532 nm-es lézerrel végeztük ($P=5,1 \mu$ W szűrővel, $t_{acq}=1-5$ s). **Eredmények:** A 2,5-ös pH-n növesztett inzulin AF-ről készített topográfiai képeken jól látható a szálak jellegzetes összefonódása. A 4,0-es és 5,0-ös pH-n a fibrillumok hosszúsága (500-700 nm) és szélessége (60 nm) hasonló a 2,5-ös pH-n mértekkel, azonban nem mutatják a jellegzetes csavarodást. A gél 30 perces inkubációját követően a 4,0-es és 5,0-ös pH-jú oldatokban rövidebb fibrillumok (350-450 nm), oligomerek (40-120 nm) és aggregátumok jelentek meg. A 7,0-es pH-n az oligomerek már a minta elkészítését követően jelen voltak, a fibrillumok rövidebbek (200-400 nm), de ugyanolyan szélesek voltak, mint 2,5-ös pH-n. Az aggregátumok jelenléte jelzi a fehérjék konformációváltozását, amit SERS segítségével bizonyítottunk: a tiszta inzulin másodlagos szerkezetére α -hélixek jellemzők, amelyek β -lapokká alakultak 2,5-ös pH-n, a fibrillumképződés során. A 2,5-nél nagyobb pH-értékeken a minták α -hélix/rendezetlen szerkezetet mutattak, ami a jól rendezett β -lap szerkezet elvesztését jelzi. **Következtetés:** A 4,0-es, 5,0-ös és 7,0-es pH-jú oldatok konformációs és morfológiai (hossz, összefonódás, másodlagos szerkezet) változásokat okoztak az inzulin AF szerkezetében. A 2,5-ös pH-n stabil AF lebonthatóak ezek magasabb pH-n való oldásával.